

⑨ 日本国特許庁 (JP) ⑩ 特許出願公開
 ⑫ 公開特許公報 (A) 昭57—176907

⑤ Int. Cl.³ 識別記号 庁内整理番号 ⑬ 公開 昭和57年(1982)10月30日
 A 61 K 9/58 7057—4C
 // A 61 K 31/165 A D N 6408—4C
 発明の数 1
 審査請求 未請求

(全 6 頁)

⑭ AS—56Cの易吸収性固形製剤用組成物

① 特 願 昭56—61859

② 出 願 昭56(1981)4月23日

⑦ 発 明 者 彦坂民夫
上尾市戸崎1—35⑧ 発 明 者 茂木浩司
北本市大字下石戸上1925—45⑨ 発 明 者 有賀政義
上尾市緑丘5—16—14⑦ 発 明 者 樋口三朗
蓮田市椿山3—16—3⑧ 発 明 者 添石良晃
東京都板橋区西台1—44—18⑨ 発 明 者 河村成男
浦和市岸町6—16—13⑩ 出 願 人 山之内製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目
5番地1

⑪ 代 理 人 佐々木晃一

明 細 書

1. 発明の名称

AS—56Cの易吸収性固形製剤用組成物

2. 特許請求の範囲

(1) 4—(cis-p-メンタン-8-イルオキシ)

ベンズアニリド(以下AS-56Cと記す)をヒ
 ドロキシプロビルメチルセルロースフタレ
 ート、ヒドロキシプロビルメチルセルロース
 の酢酸コハク酸混合エステル、メチルアクリ
 レート・メタアクリル酸・メチルメタアクリ
 レート コポリマー、メタアクリル酸・メチル
 メタアクリレート コポリマーよりなる群から
 選ばれた1または2以上の基剤中に実質的に
 非結晶状に存在せしめることを特徴とする

AS—56C固形製剤用組成物

3. 発明の詳細な説明

本発明は、4—(cis-p-メンタン-8-イル
 オキシ)ベンズアニリド(以下AS-56Cと記
 す)の易吸収性固形製剤用組成物に関する。さ

らに詳しくは、AS-56Cをヒドロキシプロビル
 メチルセルロースフタレート(たとえばHP-55
 (商品名、信越化学社製))、ヒドロキシプロビル
 メチルセルロースの酢酸コハク酸混合エステル
 (たとえばHPMC-AS(商品名、信越化学社製))
 メチルアクリレート・メタアクリル酸・メチル
 メタアクリレート コポリマー(たとえばMPM
 -06(商品名、田辺製薬社製))、メタアクリル
 酸・メチルメタアクリレート コポリマー(たと
 えオイドラギットL(商品名、ロームアンドハース社
 製))よりなる群から選ばれた1または2以上
 の基剤中に実質的に非結晶状に存在せしめるこ
 とを特徴とするAS-56Cの易吸収性固形製剤用
 組成物に関する。

上記、AS-56Cは、本出願人会社の研究者等
 によって始めて合成された化合物で経口投与可
 能な抗高脂血症薬として極めて有望である。し
 かしながら、この化合物は、水に難溶性で経口
 投与によるときに腸管からの吸収が悪く、バイ
 オアベラビリティが低いため、実用化に困難

特開昭57-176907(2)

をきたしている。本発明者等は、AS-56Cのバイオアベラビリティ改善のため、製剤上の観点から種々の研究を重ねてきたが、今回この化合物が特定の基剤と安定な固溶体様の物質を形成し、経口投与による腸管吸収が著しく増大することを見出した。

従来水に難溶性の医薬品等を固溶体化するためにポリビニルピロリドン(PVP)等が一般的に用いられているが、AS-56CはPVP等を用いた場合固溶体化せず、バイオアベラビリティの改善も殆んど認められなかった。そこで種々検討した結果、上記の基剤が良好な固溶体を形成することが判った。

本発明の組成物は、つぎのようにして製造される。すなわち、AS-56Cと上記基剤の1または2以上との配合物を有機溶媒に溶かし、ついで該溶媒を除去する。溶媒の除去には適当な方法例えば噴霧乾燥法、常圧または減圧下の加熱等が利用される。AS-56Cと基剤との配合割合は基剤の種類によって異なるが、前者が1部に

対し、後者(基剤)1部以上、好ましくは2部以上が用いられる。上記配合物に少量の界面活性剤を添加することは、良好な組成物を得る上で有効である。この目的で添加される界面活性剤としては、たとえばシロリ脂肪酸エステル、ポリソルベート80である。

本発明の組成物を製造する際に用いられる有機溶媒は、AS-56Cおよび基剤の双方を溶解しうるものであれば特に制限はない。また、その使用量も溶解に必要な量が用いられる。後に除去する点を考慮すると、溶媒は揮発性のものが好ましい。通常塩化メチレン、メチルアルコール、イソプロピルアルコール、アセトン、クロロホルム、エチルアルコールなどを単独または適宜混合して用いる。

本発明の組成物は、必要により着色剤、矯味剤、矯臭剤、増量剤等を添加して調製してもよい。

こうして得られた本願組成物は、常法により、粉末化、顆粒化、錠剤化、丸剤化等、経口投与

に適用し、調製出来る。

以下に、本発明の組成物の効能、動物試験の結果を要約する。

動物試験スイネに於けるオペー(一)

実験 1.

4匹のビーグル犬を1匹、1匹、2匹の3群に分け、実施例1または実施例7で得られた組成物、さらに対照としてAS-56Cの原末を各々AS-56Cとして25mg/kg経口投与した。投与は1週間4隔のクロスオーバーで行い、投与後1, 2, 4, 6, 8, 10および24時間の血漿中AS-56C濃度を測定した。

血漿中AS-56C濃度の測定はマスマグメントグラフィにより、つぎのようにして行った。

血漿1mlに内部標準物質としてAS-56Cの重水素標識体(d_3 -AS-56C)のベンゼン溶液0.5ml(400μl)を加えたのち0.5規定水酸化ナトリウム2mlおよびベンゼン4mlを加えて15分間振盪した。

つぎに10分間遠心し有機層を分離した。この有機層を減圧留去し、残液を酢酸エチル50mlに溶解して、その2~3mlをガスクロマトグラフマスマスベクトロメーターのカラムに注入した。検出イオンにはAS-56Cおよび d_3 -AS-56Cの各々の基準ピークm/z 213およびm/z 218を使用した。結果を第1表に示した。

実施例1および実施例7で調製された組成物投与時の血漿中AS-56C濃度はいずれも原末投与時に比べて高くなりバイオアベラビリティの向上が示された。原末投与時の血漿中濃度曲線下面積を1.00とすると実施例1および実施例7の組成物のそれは各々16.2, 21.5であった。

第 1 表

検体	動物数	血漿中AS-56C濃度 (ng/ml)							血漿中濃度曲線下面積 (ng/ml・時間)
		1時間	2時間	4時間	6時間	8時間	10時間	24時間	
対照 (原末)	4	24 ±15	30 ±12	23 ±10	14 ±8	5 ±3	3 ±2	0 ±0	157 ±55
実施例1の組成物	4	282 ±30	364 ±52	387 ±70	156 ±27	71 ±9	45 ±1	18 ±0	2540 ±88
実施例7の組成物	4	296 ±63	398 ±22	435 ±47	294 ±117	120 ±41	80 ±25	20 ±2	3368 ±587

注：表中の値は平均値±標準偏差を示す。

実験 2.

6匹のイヌを3匹ずつの2群に分け、各々の実施例1または実施例3で得られた組成物をAS-56Cとして25mg/kg経口投与した。投与は1週間毎のクロスオーバーにより行い、投与後1, 2, 4, 6, 8および10時間の血漿中AS-56C濃度を実験1と同様に測定し、両組成物のバイオアベイラビリティの比較を行った。結果を第2表に示した。両組成物の各時間の血漿中濃度および血漿中濃度曲線下面積の値に統計的に有意差は認められなかった。このことから実施例3の組成物も実施例1の組成物と同様にAS-56Cの原末に比べて著しくバイオアベイラビリティが向上していることが示された。

第2表

検体	動物数	血漿中AS-56C濃度 (ng/ml)						血漿中濃度曲線下面積 (ng/ml・時間)
		1時間	2時間	4時間	6時間	8時間	10時間	
対照 (実施例1の組成物)	6	287 ±42	351 ±49	491 ±59	419 ±75	174 ±46	93 ±24	3,074 ±249
実施例3の組成物	6	198 ±13	375 ±50	397 ±67	264 ±73	107 ±28	69 ±20	2,365 ±352

註：表中の値は平均値±標準誤差を示す。

実施例4

AS-56C 8g, ヒドロオキシプロピルメチルセルロースフタレート 8gを塩化メチレン：メチルアルコール(95:5)混液120gに溶解する。この溶液を噴霧乾燥する。

実施例5

AS-56C 4g, ヒドロキシプロピルメチルセルロースの酢酸、コハク酸混合エステル16gを塩化メチレン・メタノール(1:1)混液160gに溶解する。

この溶液をシャーレにとり蒸気浴上で溶媒を揮散せしめさらに減圧乾燥機で24時間乾燥し粉砕機で粉末とする。

実施例6

AS-56C 8g, ヒドロキシプロピルメチルセルロースの酢酸、コハク酸混合エステル160gを塩化メチレン・メタノール(1:1)混液160gに溶解する。

つきに実施例をあげて、本発明の組成物の製造方法および物性を説明する。

実施例1

AS-56C 4g, ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート16gを塩化メチレン：メチルアルコール(95:5)混液240gに溶解する。この溶液を噴霧乾燥する。

実施例2

AS-56C 4g, ヒドロオキシプロピルメチルセルロースフタレート12gを塩化メチレン：メチルアルコール(95:5)混液180gに溶解する。この溶液を噴霧乾燥する。

実施例3

AS-56C 8g, ヒドロオキシプロピルメチルセルロースフタレート16gを塩化メチレン：メチルアルコール(1:1)混液160gに溶解する。この溶液を噴霧乾燥する。

この粉末を実施例5と同様にして粉末とする。

実施例7

AS-56C 4g, メチルアクリレート・メタアクリル酸・メチルメタアクリレートコポリマー16gを塩化メチレン・メタノール(1:1)混液240gに溶解する。

この溶液を実施例5と同様にして粉末とする。

実施例8

AS-56C 8g, メチルアクリレート・メタアクリル酸・メチルアクリレートコポリマー16gを塩化メチレン・メタノール(1:1)混液240gに溶解する。

この溶液を実施例5と同様にして粉末とする。

実施例9

AS-56C 4g, メタアクリル酸・メチルメタアクリレートコポリマー16gをイソプロピルアルコール・アセトン(6:4)混液240gに溶解

特開57-176907(4)

する。

この溶液を実施例5と同様にして粉末とする。

実施例10

AS-56C 8g, メタアクリル酸・メチルメタアクリレートコポリマー16gをイノプロピルアルコール・アセトン(6:4)混液240gに溶解する。

この溶液を実施例5と同様にして粉末とする。

実施例11

AS-56C 4g, ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート8gメチルアクリレート・メタアクリル酢・メチルアクリレートコポリマー8gを塩化メチレン・メタノール(1:1)混液160gに溶解する。

この溶液を実施例5と同様にして粉末とする。

実施例12

AS-56C 8g, ヒドロキシプロピルメチルセル

ロースフタレート8gメチルアクリレート・メタアクリル酸・メチルアクリレートコポリマー8gを塩化メチレン・メタノール(1:1)混液160gに溶解する。

この溶液を実施例5と同様にして粉末とする。

4. 図面の簡単な説明

第1図はAS-56Cの結晶のX線回折図。

第2図はAS-56Cの結晶1部とヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート4部の物理的混合物のX線回折図。

第3図はAS-56Cの結晶1部とヒドロキシプロピルメチルセルロースの酢酸コハク酸混合エステル4部の物理的混合物のX線回折図。

第4図はAS-56Cの結晶1部とメチルアクリレートメタアクリル酸メチルメタアクリレートコポリマー4部の物理的混合物のX線回折図。

第5図はAS-56Cの結晶1部とメタアクリル酸メチルメタアクリレートコポリマー4部の物理的混合物のX線回折図。

第6図は本発明, 実施例1で得られた組成物

のX線回折図。

第7図は本発明, 実施例2で得られた組成物のX線回折図。

第8図は本発明, 実施例3で得られた組成物のX線回折図。

第9図は本発明, 実施例4で得られた組成物のX線回折図。

第10図は本発明, 実施例5で得られた組成物のX線回折図。

第11図は本発明, 実施例6で得られた組成物のX線回折図。

第12図は本発明, 実施例7で得られた組成物のX線回折図。

第13図は本発明, 実施例8で得られた組成物のX線回折図。

第14図は本発明, 実施例9で得られた組成物のX線回折図。

第15図は本発明, 実施例10で得られた組成物のX線回折図。

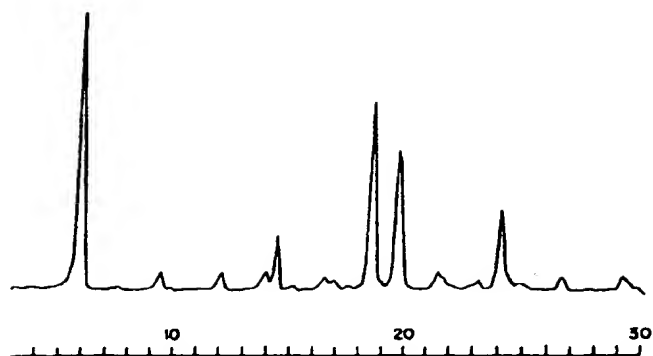
第16図は本発明, 実施例11で得られた組成物

のX線回折図。

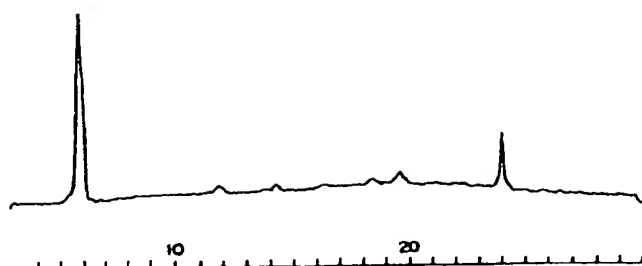
第17図は本発明, 実施例12で得られた組成物のX線回折図。

特許出願人 山之内製薬株式会社
代理人 佐々木 晃 一

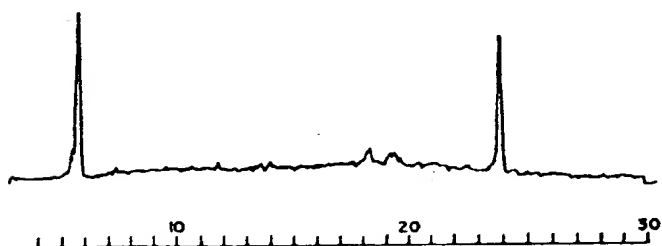
第 1 区



第 3 区



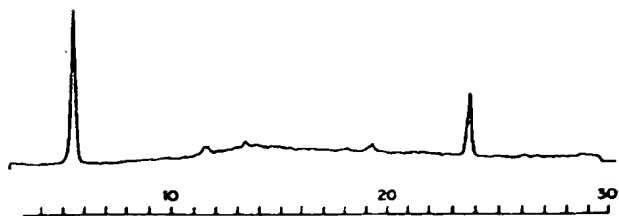
第 2 区



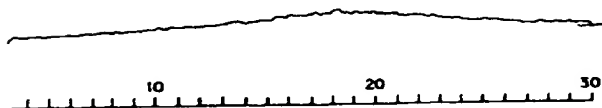
第 4 区



第 5 区



第 7 区



第 8 区



第 6 区



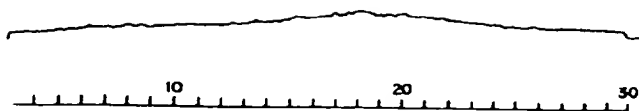
第 9 区



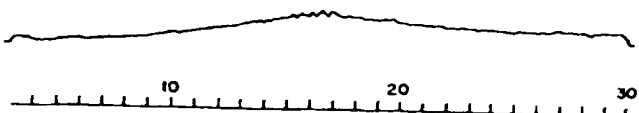
第 10 区



第 11 図



第 12 図



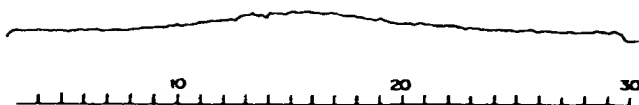
第 13 図



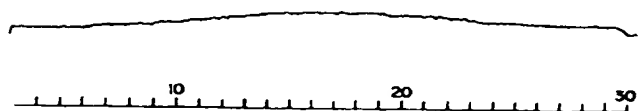
第 14 図



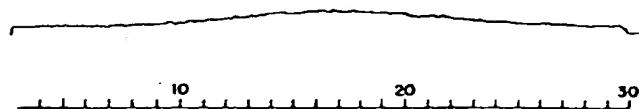
第 15 図



第 16 図



第 17 図



(19) Japanese Patent Office (JP)
(12) Patent Abstracts of Japan (A)(11) Publication Number:
57-176907

(43) Date of publication of application: October 30, 1982

(51) Int.Cl. ³	Type	Department ref. no.	Number of inventions: 1
A 61 K 9/58		7057-4C	Inspections: not requested
//A 61 K 31/165	ADN	6408-4C	
(No. of pages: 6)			
(54) Composition of matter for use in solid drug product for easy absorption of AS-56C		(72) Inventor: Saburo Higuchi Tsubakiyama 3-16-3, Hasuda-shi	
(21) Patent application 56-61859		(72) Inventor: Yoshiaki Soeishi Nishi-dai 1-44-18, Itabashi-ku, Tokyo	
(22) Application date: April 23, 1981		(72) Inventor: Shigeo Kawamura Iwata-cho 6-16-3, Urawa-shi	
(72) Inventor: Tamio Hikosaka Tozaki 1-35, Ageo-shi		(71) Applicant: Yamanouchi Seiyaku KK Nihonbashi-honcho 2-5-1, Chuo-ku, Tokyo	
(72) Inventor: Hiroshi Moteki Shimoishitokami 1925-45, Kitamoto-shi		(74) Representative Koichi Sasaki	
(72) Inventor: Masayoshi Ariga Midori-ga-oka 5-16-14, Ageo-shi			

Details of invention

1. Name of invention

Composition of matter for use in solid drug product for easy absorption of AS-56C.

2. Scope of invention

(1) A composition of matter for use in solid drug product for 4-(cis-p-menthane-8-irioxide) benzanilide (hereinafter AS-56C) whereby such composition of matter exists in amorphous form in a solution of one or a combination of two or more of the following: hydroxypropyl methylcellulose phthalate, hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate mixed ester, a copolymer of methylacrylate, methacrylic acid and methylmetacrylate, and a copolymer of methacrylic acid and methylmetacrylate.

3. Details of invention

This invention relates to a composition of matter for use in a solid drug product for 4-(cis-p-menthane-8-irioxide) benzanilide (hereinafter AS-56C), specifically to a composition of matter for use in a solid drug product for AS-56C whereby AS-56C exists in amorphous form in a solution of one or a combination of one or more of hydroxypropyl methylcellulose phthalate (for example HP-55 (product name, Shin-Etsu Chemical Company), hydroxypropyl

methylcellulose acetate succinate mixed ester (for example HPMC-AS (product name, Shin-Etsu Chemical Company), a copolymer of methylacrylate, methacrylic acid and methylmetacrylate (for example MPN-06 (product name, Tanabe Seiyaku), and a copolymer of methacrylic acid and methylmetacrylate (for example EudragitL (product name, Röhm & Haas).

The abovementioned AS-56C was first developed as a compound by researchers at the applicant's company and is extremely promising as an anti-cholesterol drug that can be administered orally. However, the compound is not easily soluble in water and when administered orally there is poor absorption in the large intestine, with resulting low bioavailability, which has presented difficulties in its practical application. The inventors, in order to improve bioavailability of AS-56C, carried out various research programs from a drug product perspective, and the current compound is a material with a specific base and stable solid solution, and which offers considerably higher bioavailability when administered orally.

Previously, poly vinyl pyrrolidone (PVP) has been generally used for solid solutions for drug products with poor absorption

qualities; however, when used with PVP AS-56C does not become a solid solution and exhibits minimal bioavailability increase. After carrying out various tests we determined that the abovementioned base formed an excellent solid solution. The composition of matter referred to in this invention is produced as follows. A compound of AS-56C and one or a combination of two or more of the base chemicals referred to above is dissolved in an organic solvent, and the solvent is then removed. An appropriate method is used for the solvent removal, for example spray drying, or heat application at high or low pressures. The ratio of AS-56C to the base agent varies depending on the base agent used, but should be a ratio of one part AS-56C and at least one part base agent, with a preferred ratio of 1:2. Adding a small amount of surface active agent to the abovementioned compound is effective in obtaining an excellent composition of matter. Examples of surface active agents that can be added for this purpose are sucrose fatty acid ester and polysulphide 80. The organic solvent used in the manufacture of the composition of matter pertaining to this invention must be able to dissolve AS-56C and the base agent, but otherwise need not be limited in any particular aspect. The amount should be enough to enable dissolution. Given the subsequent need to remove the solvent, it is preferable to use a solvent with high active qualities. Methalyne chloride, methyl alcohol, isopropyl alcohol, acetone, chloroform, ethylic alcohol can be used, either individually or in suitable compounds. The composition of matter pertaining to this invention may have added to it as required colouring agents, flavouring agents, aroma agent or volume boosting agent. The composition of matter pertaining to this application thus obtained may, using conventional methods, be rendered into such form as is appropriate for oral administration, such as powder, granules, tablet or pill.

Next, in order to provide evidence of the efficacy of the composition of matter pertaining to this invention, we present details and results of experiments carried out on animals.

Animal experiments (bioavailability in dogs)

Experiment 1

Four beagle dogs were divided into two groups of one dog each and one group of two dogs, and the composite matter obtained in Examples 1 and 7, and for comparative purposes AS-56C bulk powder were each administered orally as AS-56C at 25^{mg}/kg. A one-week crossover was followed, and blood plasma concentration levels of AS-56C measured at 1, 2, 4, 6, 8, 10 and 24 hours. Mass fragmentography was used to obtain the following results. To 1_{ml} of blood plasma was added 0.5ml of benzine solvent of AS-56C deuterium (d₃ - AS-56C) as a standard internal reference, after which 2_{ml} of 0.5 hydroxylized natrium and 4_{ml} of benzine were added and oscillation carried out for 15 minutes. Next the solution was subject to centrifugal force for ten minutes and the organic layer removed. This organic layer is distilled away under decompression and the remainder is dissolved in 50_{ml} of ethyl acetate. 2 – 3_{ml} of the resulting solution is then injected into the gaschromatograph mass spectrometer. For the detecting ions, the standard peak m/z 213 and m/z 218 of S-56C and d₃ - AS-56C were used. The results are shown in Table 1.

In Example 1 and Example 7, when the prepared composition of matter was administered orally, the blood plasma density of AS-56C was in both cases higher than when administered by bulk powder, with signs of increased bioavailability. If the area under the blood concentration curve at the time of bulk powder administration is taken as 1.00, then Example 1 and Example 7 show levels for the composition of matter of 16.2 and 21.5 respectively.

Table 1

Test specimen	No. of animals	AS-56C in blood plasma (mg/ml)							Blood plasma density AUC (mg/ml, time)
		1 hour	2 hours	4 hours	6 hours	8 hours	10 hours	24 hours	
Control (bulk powder)	4	24	30	23	14	5	3	0	157
		±15	±12	±10	±8	±3	±2	±0	±55
Composition of matter in Example 1	4	282	364	387	156	71	45	18	2540
		±30	±52	±70	±27	±9	±1	±0	±88
Composition of matter in Example 7	4	296	398	435	294	120	80	20	3368
		±63	±22	±47	±117	±41	±25	±2	±587

NB: table values are an average, with the range indicated ±

Experiment 2

6 dogs were divided into two groups of three, and 25mg/kg of the composition of matter obtained in examples 1 and 3 administered orally to each group as AS-56C. Crossover of administration was undertaken at one-week intervals, and blood plasma concentration levels of AS-56C measured at 1, 2, 4, 6, 8, 10 and 24 hours, as in Experiment 1, and bioactivity levels in both groups measured. The results are

shown in Table 2. No statistically significant difference was seen in the values for blood plasma concentration levels or area under the blood concentration-time curve as measured at each time interval in both groups. The results show that the composition of matter in Example 3 shows the same kind of bioactivity rates as Example 1, rates that are notably higher than the bulk powder method of administration.

Table 2

Test specimen	No. of animals	AS-56C in blood plasma (mg/ml)						Blood plasma density AUC (mg/ml, time)
		1 hour	2 hours	4 hours	6 hours	8 hours	10 hours	
Control (composition of matter from Example 1)	6	287	351	491	419	174	93	3074
		±42	±49	±59	±75	±46	±24	±249
Composition of matter in Example 3	6	198	375	397	264	107	69	2365
		±13	±50	±67	±73	±28	±20	±352

NB: table values are an average, with the range indicated ±

Next the examples are described and the manufacturing method and physical properties of the composition of matter pertaining to this invention are explained.

Example 1

4g of AS-56C and 16g of hydroxypropyl methylcellulose phthalate are dissolved in a 240g solution of methalyne chloride and methyl alcohol (at a ratio of 95:5). This solution is spray dried.

Example 2

4g of AS-56C and 12g of hydroxypropyl methylcellulose phthalate are dissolved in a 180g solution of methalyne chloride and methyl alcohol (at a ratio of 95:5). This solution is spray dried.

Example 3

8g of AS-56C and 16g of hydroxypropyl methylcellulose phthalate are dissolved in a 160g solution of methalyne chloride and

methyl alcohol (at a ratio of 1:1). This solution is spray dried.

Example 4

8g of AS-56C and 8g of hydroxypropyl methylcellulose phthalate are dissolved in a 120g solution of methylene chloride and methyl alcohol (at a ratio of 95:5). This solution is spray dried.

Example 5

4g of AS-56C and 16g hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate mixed ester are dissolved in a 160g solution of methylene chloride and methanol (at a ratio of 1:1).

This solution is removed to a petri dish and the solvent agent dispersed in a vapor bath, and then the solution is placed in a low pressure drier for 24 hours before being rendered into powder form in a powdering machine.

Example 6

8g of AS-56C and 160g hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate mixed ester are dissolved in a 160g solution of methylene chloride and methanol (at a ratio of 1:1).

This solution is then powdered in the same manner as Example 5.

Example 7

4g of AS-56C and a 16g of a copolymer of methylacrylate, methacrylic acid and methylmetacrylate are dissolved in a 240g solution of methylene chloride and methanol (at a ratio of 1:1).

This solution is then powdered in the same manner as Example 5.

Example 8

8g of AS-56C and a 16g copolymer of methylacrylate, methacrylic acid and methylacrylate are dissolved in a 240g solution of methylene chloride and methanol (at a ratio of 1:1).

This solution is then powdered in the same manner as Example 5.

Example 9

4g of AS-56C and a 16g copolymer of methacrylic acid and methylmetacrylate are dissolved in a 240g solution of isopropyl alcohol, acetone (at a ratio of 6:4).

This solution is then powdered in the same manner as Example 5.

Example 10

8g of AS-56C and a 16g copolymer of methacrylic acid and methylmetacrylate are dissolved in a 240g solution of isopropyl alcohol, acetone (at a ratio of 6:4).

This solution is then powdered in the same manner as Example 5.

Example 11

4g of AS-56C, 8g of hydroxypropyl methylcellulose phthalate and 8g of a copolymer of methylacrylate, methacrylic acid and methylacrylate are dissolved in a 160g solution of methylene chloride and methanol (at a ratio of 1:1). This solution is

then powdered in the same manner as Example 5.

Example 12

8g of AS-56C, 8g of hydroxypropyl methylcellulose phthalate and 8g of a copolymer of methylacrylate, methacrylic acid and methylacrylate are dissolved in a 160g solution of methylene chloride and methanol (at a ratio of 1:1). This solution is then powdered in the same manner as Example 5.

4. Summary of figures.

Image 1 shows an x-ray diffraction view of AS-56C in crystal form.

Image 2 shows an x-ray diffraction view of a physical compound of one part AS-56C crystal and four parts hydroxypropyl methylcellulose phthalate.

Image 3 shows an x-ray diffraction view of a physical compound of one part AS-56C crystal and four parts hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate mixed ester.

Image 4 shows an x-ray diffraction view of a physical compound of one part AS-56C crystal and four parts a copolymer of methylacrylate, methacrylic acid and methylmetacrylate.

Image 5 shows an x-ray diffraction view of a physical compound of one part AS-56C crystal and four parts a copolymer of methacrylic acid and methylmetacrylate.

Image 6 shows an x-ray diffraction view of the composition of matter obtained in Example 1.

Image 7 shows an x-ray diffraction view of the composition of matter obtained in Example 2.

Image 8 shows an x-ray diffraction view of the composition of matter obtained in Example 3.

Image 9 shows an x-ray diffraction view of the composition of matter obtained in Example 4.

Image 10 shows an x-ray diffraction view of the composition of matter obtained in Example 5.

Image 11 shows an x-ray diffraction view of the composition of matter obtained in Example 6.

Image 12 shows an x-ray diffraction view of the composition of matter obtained in Example 7.

Image 13 shows an x-ray diffraction view of the composition of matter obtained in Example 8.

Image 14 shows an x-ray diffraction view of the composition of matter obtained in Example 9.

Image 15 shows an x-ray diffraction view of the composition of matter obtained in Example 10.

Image 16 shows an x-ray diffraction view of the composition of matter obtained in Example 11.

Image 17 shows an x-ray diffraction view of the composition of matter obtained in Example 12.

Applicant: Yamanouchi Seiyaku KK
Representative: Koichi Sasaki